

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Goršić**

**Zbrinjavanje masivnog krvarenja kod politraume**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Mladena Perića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## Popis i objašnjenja kratica korištenih u radu

ABC-score - kriteriji za procjenu potrošnje krvi (engl. *The Assesment of Blood Consumption score*)

APTV - aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme (engl. *Activated Partial Protrombin Time*)

ATP - adenzin trifosfat (engl. *Adenosine Triphosphate*)

BE – deficit baza (engl. *Base Excess*)

CaCl<sub>2</sub> – kalcijev klorid

CO<sub>2</sub> - ugljikov dioksid

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic Acid*)

EKG - elektrokardiogram

ESA - Europsko udruženje anesteziologa (engl. *The European Society of Anaesthesiology*)

FAST - ultrazvučna procjena u traumi (engl. *Focused Assessment with Sonography for Trauma*)

GPIIb-IX-V kompleks - glikoproteinski IIb-IX-V receptor kompleks na membrani trombocita

Hb - hemoglobin

HES - hidroksietil škrob (engl. *Hydroxyethyl Starch*)

INR - internacionalni normalizirani omjer (engl. *International Normalized Ratio*)

ISS - kriteriji za procjenu težine ozljeda (engl. *The Injury Severity Score*)

KBC - Klinički bolnički centar

KKS - kompletna krvna slika

MHC - glavni kompleks tkivne podudarnosti (engl. *Major Histocompatibility Complex*)

MODS - sindrom višestrukog zatajenja organa (engl. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

MSCT - višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *Multi-slice Computed Tomography*)

NaCl – natrijev klorid

Na/K pumpa – natrij/kalij pumpa

NaHCO<sub>3</sub> - natrijev hidrogenkarbonat ili natrijev bikarbonat

NF-κB - nuklearni factor lakog lanca κ pojačivač aktiviranih B limfocita (engl. *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. *Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction*)

PAI-1 - inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *Plasminogen Activator Inhibitor-1*)

PCC - koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. *Prothrombin Complex Concentrate*)

pCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

pH – mjera kiselosti (lat. *Potentia Hydrogenii*)

pO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika

PV - protrombinsko vrijeme

rFVIIa - rekombinantni aktivirani faktor VII (engl. *Recombinant Activated Factor VII*)

Rh - rhesus faktor (engl. *Rhesus Factor*)

ROTEM - rotacijska tromboelastometrija (engl. *Rotational Thromboelastometry*)

SSP- svježe smrznuta plazma

TASH-score - kriteriji za procjenu teškog krvarenja povezanog s traumom (engl. *Trauma Associated Severe Hemorrhage score*)

TEG - tromboelastografija (engl. *Thromboelastography*)

Th – pomoćnički limfocit T (engl. *T helper*)

TRALI - transfuzijom izazavana akutna ozljeda pluća (engl. *Transfusion-Related Acute Lung Injury*)

TXA - traneksamična kiselina (engl. *Tranexamic Acid*)

vWF - von Willebrandov faktor

# Sadržaj

Sažetak .....	i
Summary .....	ii
1. Politrauma (uvod).....	1
1.1. Patofiziologija politraume .....	2
1.2. Zbrinjavanje politraumatiziranog bolesnika.....	4
1.2.1. Primarni pristup.....	4
1.2.2. Sekundarni pristup.....	5
1.2.3. Tercijarni pristup .....	5
2. Masivno krvarenje.....	6
2.1. Hipovolemijski šok.....	6
2.2. Hipotermija.....	8
2.3. Acidoza.....	8
2.4. Koagulopatija .....	9
3. Terapija masivnog krvarenja .....	10
3.1. Koloidi i kristaloidi .....	10
3.2. Nadoknada krvnih derivata .....	12
3.2.1. Pripravci eritrocita.....	12
3.2.2. Svježe smrznuta plazma .....	13
3.2.3. Pripravci trombocita .....	13
3.3 Masivna transfuzija .....	14
3.4 Farmakološki pripravci u terapiji masivnog krvarenja.....	17
3.4.1. Fibrinogen koncentrat.....	17
3.4.2. Krioprecipitat.....	17
3.4.3. Faktor XIII.....	18
3.4.4. Koncentrat protrombinskog kompleksa .....	18
3.4.5. Rekombinantni aktivirani faktor VII .....	18
3.4.6. Antifibrinolitici.....	19
3.4.7. Dezmpresin.....	19
3.5. Perioperativni nadzor koagulacije .....	20
3.5.1. Aktivirano parcijalno trombotično vrijeme i protrombinsko vrijeme .....	20
3.5.2. Koncentracija fibrinogena .....	21

3.5.3. Tromboelastografija i rotacijska tromboelastometrija.....	21
4. Prikaz slučaja.....	22
5. Zaključak.....	28
6. Zahvale .....	29
7. Popis literature.....	30
8. Životopis.....	34

## **Sažetak**

### **Zbrinjavanje masivnog krvarenja kod politraume**

**Helena Goršić**

Politrauma podrazumijeva istovremene ozljede dvije ili više regija tijela, koje gotovo uvijek predstavljaju životno ugrožavajuće stanje. Najčešći je uzrok smrti u osoba između pete i četrdeset pete godine života i jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu. Većina smrti u politraumi događa se unutar 24 sata od ozljede, a jedan od najčešćih uzroka je masivno krvarenje. Masivnim krvarenjem naziva se gubitak cijelog volumena krvi unutar 24 sata s posljedičnim razvitkom hipovolemijskog šoka. Gubitak velikog volumena krvi u kombinaciji s prirodom i težinom ozljeda potiču snažan upalni odgovor ozlijeđenog. Nastale višestruke hormonske, imunosne i metaboličke promjene često izazivaju nepovratnu štetu organa i loš ishod liječenja. Hipovolemijski šok odgovoran je za 40% smrti povezanih s ozljedama prilikom politraume. Rano prepoznavanje masivnog krvarenja i pravovremena i ispravna nadoknada volumena su najbolja prilika za smanjenje ukupnog mortaliteta politraumatiziranih bolesnika. U ovom radu su sažeto opisane osnovne značajke politraume i masivnog krvarenja te su prikazane suvremene spoznaje o zbrinjavanju istih. U drugom dijelu iznesen je prikaz slučaja bolesnika s masivnim krvarenjem kod politraume.

Ključne riječi: politrauma, masivno krvarenje



## **Summary**

### **Management of massive bleeding in polytrauma**

**Helena Goršić**

Polytrauma includes simultaneous injuries to two or more regions of the body, which almost always represent a life-threatening condition. It is the most common cause of death in people between five and forty-five years of age and one of the leading causes of death in the world. Most of the deaths during polytrauma occur within 24 hours of the injury, and one of the most common causes is massive bleeding. Massive bleeding is a medical term describing the loss of the entire blood volume within 24 hours with the consequent development of hypovolemic shock. The loss of large amounts of blood in combination with the characteristics and severity of the injuries causes a strong inflammatory response. The resulting multiple hormonal, immune and metabolic changes often cause irreversible organ damage and a poor treatment outcome. Hypovolemic shock is responsible for 40% of deaths associated with injuries in polytrauma. Early recognition of massive bleeding and timely and correct volume replacement is the best opportunity to reduce the overall mortality of polytraumatized patients. This paper summarizes the basic features of polytrauma and massive bleeding and presents modern knowledge about how to manage them. In the second part it presents a case report of acute massive bleeding during polytrauma.

**Keywords:** polytrauma, massive bleeding

## 1. Politrauma (uvod)

Politrauma je sindrom pod kojim podrazumijevamo multiple ozljede tijela čija težina prelazi  $>17$  na ISS (eng. *Injury severity score*) ljestvici ili  $>2$  AIS (eng. *Abbreviated injury score*). Posljedično se javlja i sistemska upalna reakcija koja može dovesti do oštećenja ili zatajenja organa i vitalnih sistema primarno neoštećenih prilikom traume. (1) Trauma predstavlja najčešći uzrok smrti u ljudi mlađih od četrdeset pet godina što doprinosi velikom značaju uspješnog bolničkog zbrinjavanja politraumatiziranog bolesnika. (2,3) Smrtni ishodi u traumi slijede tzv. trofaznu raspodjelu. Većina nastupa odmah po ozljedi ili unutar jednog do nekoliko sati poslije ozljede. (4) Takvi smrtni ishodi većinom su uzrokovani primarnom ozljedom mozga i masivnim kvarenjem nakon tupe ili penetrirajuće traume. Sljedeći porast smrtnosti nastupa 24-48 sati nakon politraume te unutar nekoliko dana ili tjedana i smatra se tzv. kasnom smrću. Uzroci kasnih smrti u politraumi najčešće su sepsa i multiorgansko zatajenje. (2,5) Primarne ozljede određene su djelovanjem mehaničke ili toplinske sile na organ, meko tkivo ili kost što uzrokuje povredu tkiva i pokreće kompleksnu kaskadu imunološkog odgovora bolesnika koja obuhvaća proinflammatorne čimbenike kao i one antiinflammatorne. Potreban je balans navedenih kako bi se inducirali reparativni mehanizmi i zaustavio prodor patogenih mikroorganizama, a izbjegao prevelik imunosni odgovor koji može naštetiti samom domaćinu. Neravnoteža proupalnih i antiupalnih mehanizama dovodi do sloma obrambenog sustava domaćina, što je povezano s ireverzibilnom štetom vitalnih organa i visokim mortalitetom. Primarnoj ozljedi u pokretanju sistemskog upalnog odgovora pridružuju se endogeni učinci kao što su hipoventilacija i hipoksija, kardiovaskularna nestabilnost, metabolička acidoza, ishemijske ili reperfuzijske ozljede te također egzogeni faktori poput kirurškog zbrinjavanja, masivnih transfuzija ili drugih postupaka prilikom zbrinjavanja politraume. (2)

## 1.1. Patofiziologija politraume

Osnovni pokretač patofizioloških promjena u politraumatiziranog bolesnika jest gubitak cirkulirajućeg volumena te ozljede mekih tkiva uz jaku bol, stres i humoralni odgovor bolesnika. Upalni odgovor prati jačinu same traume, a sastoji se od složenog hormonskog, metaboličkog i imunološkog odgovora domaćina na povredu tkiva. (6)

Unutar prvih 24 sata poslije traumatskog incidenta dolazi do inicijalnog smanjenja metabolizma (*ebb phase*) usmjerenog na očuvanje energije i smanjenje potrošnje kisika. Slijedi razdoblje katabolizma (*flow phase*) u trajanju od tjedan dana. To razdoblje je obilježeno povećanom potrošnjom kisika, porastom tjelesne temperature, hiperglikemijom te pojačanom razgradnjom proteina i masnih kiselina. U slučaju da faza katabolizma potraje dulje, dva do tri tjedna, dolazi do prevelikog opterećenja za organizam, imunosupresije i negativne bilance dušika s velikim gubitkom mišićne mase zbog koje se stanje ponekad naziva “autokanibalizmom”. (7)

Trauma inducira prvenstveno nespecifični upalni odgovor, predvođen neutrofilima, monocitima i makrofazima te izlučivanjem citokina i aktivacijom komplementa. Interleukin 6 prvi je akutni upalni citokin, a u krvi je zamjetan već sat vremena poslije traume. Kako bi se poboljšali obrambeni mehanizmi, u jetri se upalnim citokinima inducira stvaranje proteina akutne faze (C reaktivni protein, prokalcitonin) koji svojim djelovanjem na upalne i koagulacijske mehanizme pomažu u obrani od oštećenja stanica i patogenih mikroorganizama. Upalni citokini privlače neutrofile na mjesto ozljede, a uz to ih potiču na izlučivanje elastaze i kisikovih radikala te fagocitozu. Slobodni radikali kisika oslobođeni prilikom upale dovode do oksidativnog stresa uzrokujući peroksidaciju lipida, dezintegraciju stanične membrane i oštećenje DNA molekule stanice. U perifernoj krvi dolazi do leukocitoze s povećanim brojem nezrelih formi leukocita. Apoptoza neutrofila se smanjuje, a oni aktivirani nekoliko sati poslije traume na membranama imaju povećan broj adhezijskih molekula. Na endotelu također dolazi po pojačane ekspresije adhezina što posljedično uzrokuje pojačano prianjanje leukocita za endotel, dijapedezu i nakupljanje u tkivima. Povišene razine adhezijskih receptora nađeni u bolesnika s politraumom razmjerni su sa slabijim oporavkom i većom učestalošću komplikacija. (2)

Sistemska hipotenzija kao i lokalna hipoperfuzija zbog kontuzija, laceracija, vaskularnih ozljeda te edema i kompartment sindroma dovodi do manjka kisika u endotelnim, parenhimskim i imunološkim stanicama. U početku je to kompenzirano pojačanom razgradnjom unutarstaničnog ATP-a. Potrošnjom ATP-a dolazi do poremećaja u radu Na/K pumpe ovisne o ATP-u što uzrokuje unutarstanično zadržavanje natrija i bubrenje stanice. Nakupljanje unutarstaničnog kalcija aktiviranjem fosfolipaze potiče stvaranje prostaglandina, leukotriena i tromboksana iz arahidonske kiseline s brojnim učincima na vaskularnu permeabilnost, regrutiranje upalnih stanica i agregaciju trombocita. Proinflammatory medijatori i bakterijski toksini aktiviraju kaskadu komplementa koja dovodi do izravne lize bakterije ili opsonizacije antigena, uz to privlačeći neutrofile. Aktivacija komplementa je vezana na kaskadu zgrušavanja koja se u traumi često rano aktivira. Nakon inicijalne faze hiperkoagulacije dolazi do potrošnje faktora i disfunkcije trombocita što uzrokuje difuzno krvarenje odnosno hemoragijsku dijatezu. (2)

Ovisno o jačini ozljede i patofiziološkom tijeku poslije traume stvaraju se i antiupalni čimbenici. Monociti i Th2 stanice izlučivanjem brojnih antiupalnih citokina smanjuju aktivnost intracelularnih transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B koji su esencijalni za proizvodnju proinflammatory medijatora. Smanjena ekspresija MHC-II sustava histokompatibilnosti utječe na povećanu toleranciju na endotoksine monocita i makrofaga te na smanjeno prezentiranje antigena na antigen-prezentirajućim stanicama. Limfopenija u ranoj fazi nakon traume, povećana apoptoza i nedostatak proinflammatory medijatora predviđajući su čimbenici visokog mortaliteta poslije politraume. Transfuzija krvi pomiče odnos Th1/Th2 prema Th2 odgovoru, te se smatra zasebnim rizičnim čimbenikom za poslijetraumatske komplikacije. (2)

## **1.2. Zbrinjavanje politraumatiziranog bolesnika**

Temeljni pristup tzv. etapnog liječenja politraume jest uzimanje u obzir fizioloških funkcija ozlijeđenog i njegovu mogućnost da kompenzira traumu i stres nastao samom ozljedom kao i mjerama resuscitacije i kirurškim zahvatom. Time se podrazumijeva brza i adekvatna primjena mjera oživljavanja, kontrola krvarenja, minimiziranje kontaminacije i privremeno zatvaranje tjelesnih šupljina, kao što je trbuh, uz sprječavanje kompartment sindroma. U politraumatiziranog bolesnika hitno se rješavaju samo jaka krvarenja i ozljede koje izravno ugrožavaju život bolesnika. Sve ostale ozljede se primarno zbrinjavaju i operiraju nakon što je bolesnik hemodinamički stabiliziran. Rana stabilizacija prijeloma, pogotovo dugih kostiju, zdjelice i kralježnice smanjit će krvarenje i kasnije komplikacije sistemnog upalnog odgovora. Navedenim se smanjuje smrtnost kao i troškovi liječenja. Uspješnost hemostaze i održavanje dostatne perfuzije, uspostava vitalnih funkcija i sprječavanje kontaminacije pokazali su se najvažnijim u smanjenju mortaliteta politraumatiziranog bolesnika. (6)

### **1.2.1. Primarni pristup**

Primarni orijentacijski pregled politraumatiziranog bolesnika obavlja se po ABCDE sustavu (engl. *Airway*- dišni put, *Breathing*- disanje, *Circulation*- cirkulacija, *Disability*- neurološka i druga oštećenja, *Exposure*- procjena izloženosti hipotermiji i drugim okolišnim čimbenicima) i traje 2-5 minuta. U slučaju ugroženosti dišnog ili cirkulatornog sustava treba hitno započeti s mjerama KPR-a. Neinvazivno mjerenje tlaka, EKG i pulsna oksimetrija obavljaju se već na terenu. Tahikardija, slabe ili nepalpabilne periferne pulsacije, hipotenzija, blijedi, hladni ili cijanotični ekstremiteti upućuju na neadekvatnost cirkulacije. Prioritet pri zbrinjavanju takvih pacijenata jest hitno lociranje žarišta krvarenja, njegovo zaustavljanje i nadoknada volumena. (6)

### **1.2.2. Sekundarni pristup**

Sekundarni pristup započinje nakon zbrinjavanja neposredno životno ugrožavajućih stanja. Obuhvaća ponovni pregled cijelog bolesnika i ako postoji prilika, uzimanje anamneze. Točno se definiraju sve ozljede kako bi se razlučile one koje zahtijevaju kirurško liječenje od onih koje se mogu liječiti konzervativnim pristupom. Provjeravaju se nalazi kompletne krvne slike, glukoza u krvi, ureja, kreatinin, elektroliti i acidobazni status. Ako je hemodinamski i respiracijski stabilan, bolesnik se podvrgava pretragama koje uključuju rentgensku obradu, MSCT i endoskopiju. Za brzu provjeru slobodne tekućine u velikim tjelesnim šupljinama može se rabiti FAST tj. brza ultrazvučna dijagnostika. (6)

### **1.2.3. Tercijarni pristup**

Uključuje reevaluaciju postupaka napravljenih u primarnom i sekundarnom pristupu, ponavljanje svih laboratorijskih testova te rentgenskih pretraga kako bismo uočili eventualne propuste. Vrijeme obavljanja ovih postupaka idealno ne bi trebalo prelaziti 24 sata od nastanka ozljede. (6)

## **2. Masivno krvarenje**

Masivno krvarenje definirano je kao gubitak cijelog volumena krvi kroz 24 sata, što za odrasle iznosi otprilike 7% idealne tjelesne težine, a za djecu 8-9%. Definicije koje pružaju lakše kliničko praćenje masivnog krvarenja uključuju gubitak 50% volumena krvi kroz 3 sata ili gubitak od 150 mL/min ili više. (8) Nakon traumatske ozljede mozga, hipovolemijski šok je najčešći uzrok smrti prilikom politraume i odgovoran je za 40% smrti povezanih s ozljedom, bilo u civila ili profesionalnih vojnika. Bolja kontrola masivnog krvarenja prilikom traume ostaje najbolja šansa za smanjenje mortaliteta uzrokovanog traumom. (9)

### **2.1. Hipovolemijski šok**

Hipovolemijski šok nastaje kao posljedica gubitka kolajuće krvi ispod razine prilagodbe žilnog sustava. Smanji li se volumen krvi za više od 35% ( $<35$  mL/kg tjelesne mase) ni maksimalna kontrakcija mišićnog sloja krvnih žila ne može održati dovoljan tlak za normalnu perfuziju tkiva, stoga se čak i venski tlakovi snižavaju ispod normalnih vrijednosti. (10)

Održavanje arteriovenske razlike tlakova nadzire više homeostatskih mehanizama. Smanjenje arteriovenske razlike tlakova preko baroreceptora potiče snažan simpatički odgovor vazomotoričkog centra. Pri tome se otpuštanje kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde može povećati za 30- 300 puta, u čemu noradrenalinski nadmašuje adrenalinski. (10) Najvažniji učinak simpatičkog odgovora jest periferna vazokonstrikcija kojom se smanjuje protok krvi kroz kožu, bubrege i crijeva. Povišenjem venskog tonusa povećava se udarni volumen srca. Centralizacijom krvotoka u stanjima velikog gubitka krvožilnog volumena održava se protok krvi gdje je najviše potreban, u mozgu i srcu. Daljnjim pogoršanjem energetskog metabolizma u stanju staze krvi razvija se periferna cijanoza i marmorizacija kože.

U kompenziranom odgovoru na šok u bubregu je, unatoč smanjenom protoku, održana minimalna glomerularna filtracija uz povećanu resorpciju soli i vode pojačanom aktivacijom renin-angiotenzin sustava. Hormonski odgovori žlijezda na krvarenje očituju se izlučivanjem adrenokortikotropnog i antidiuretskog hormona, te glukokortikoida i aldosterona koji pojačavaju kompenzacijski učinak vazomotoričkog centra metaboličkim učincima, kao i izravnom regulacijom osmolarnosti tekućina i tonusa žila.

Dekompenzirani stadij hipovolemijskog šoka predstavlja bitne metaboličke promjene i tkivne disfunkcije prouzročene nepopravljivim smanjenjem arteriovenske razlike tlakova. Gubitak stanica, nagomilani tkivni metaboliti te pojačana hipoenergoza narušavaju funkciju brojnih regulacijskih mehanizama, prekidajući njihovu aktivnost negativne povratne sprege. Kad navedeno stanje postane ireverzibilno dolazi do gubitka funkcije ciljnih organa i postupnog višeorganskog zatajenja. Produkti aerobnog metabolizma ( $\text{CO}_2$ , vodikovi ioni, laktati), smanjuju tonus prekapilarnog sfinktera, dok tonus postkapilarnog sfinktera ostaje povišen. Posljedično se proširuju kapilarni putevi, a sadržaj krvi u kapilarama se povisuje do 25% volumena krvi. Istodobno se povećava cijeđenje tekućine u međustanični prostor (engl. *Capillary leak syndrome*) što dodatno otežava održavanje energetskeg metabolizma na zahvaćenim dijelovima tkiva. (10)

Zbog nakupljanja produkata anaerobnog metabolizma i neučinkovitog prijenosa kisika i hranjivih tvari u stanice hipovolemijski šok često dovodi do povećanog gubitka topline te sklonosti acidozi. Hipotermija i acidoza česte su komplikacije pri masivnom krvarenju koje uz otežavanje zbrinjavanja, značajno povisuju smrtnost.



## 2.2. Hipotermija

Hipotermija uglavnom počinje na mjestu ozljede. Smanjena motorička aktivnost ozlijeđenog i povećan gubitak topline kondukcijom, konvekcijom i isparavanjem prilikom resuscitacije i imobilizacije doprinose brzom gubitku topline ozlijeđenog. Kasnija nadoknada nezagrijanim intravenoznim tekućinama dodatno pospješuje ovaj proces. Procjenjuje se da hipotermija ( $<33-34^{\circ}\text{C}$ ) usporava enzimske procese u tijelu za 10% po izgubljenom  $1^{\circ}\text{C}$ . (9) Utvrđeno je kako čak i u prisutnosti normalne količine faktora zgrušavanja hipotermija ispod  $33^{\circ}\text{C}$  dovodi do klinički značajne koagulopatije ( $<50\%$  normalne aktivnosti). (11) To rezultira sporijim stvaranjem trombina, smanjenjem broja trombocita i promjenama u njihovoj funkciji što dovodi do poremećenog zgrušavanja krvi. (12) Hipotermija dovodi do morfoloških promjena trombocita te djeluje na aktivaciju i adheziju inhibicijom interakcije Von Willebrandovog faktora s trombocitnim GPIb-IX-V kompleksom. Efekti hipotermijom inducirane koagulopatije su reverzibilni i daju se izbjeći učinkovitim i pravovremenim metodama zagrijavanja kao što su zagrijavanje krvnih pripravaka i ostalih tekućina, zagrijavanje prostorije u kojoj se pacijent nalazi i utopljavanje unesrećenog dekom ili toplim zrakom. (11) Najveća prednost zabilježena je kod zagrijavanja pripravaka eritrocita, koji se čuvaju na niskim temperaturama od  $4^{\circ}\text{C}$  za razliku od plazme ili trombocita koji se čuvaju na višim temperaturama. Zagrijavanje krvnih pripravaka uvijek se treba obavljati koristeći za to posebno napravljenu opremu i precizna mjerenja. Zagrijavanje u toploj vodi ili na radijatorima svakako treba izbjeći. (13)

## 2.3. Acidoza

Primarni uzrok acidoze jest hipoperfuzija tkiva, stanična hipoksija te prelazak na anaerobni metabolizam. Acidoza ometa gotovo sve ključne korake u zgrušavanju krvi. Pri  $\text{pH} < 7.4$  trombociti mijenjaju svoju unutarnju strukturu, gube pseudopodije i postaju sferičnog oblika. Kod  $\text{pH} < 7.1$  zamjetan je težak poremećaj hemostaze. Enzimske reakcije su usporene, primjerice enzimska aktivnost faktora VIIa pada na samo 10% svoje aktivnosti pri normalnom  $\text{pH}$ . (14) Stvaranje trombina smanjeno je za 50%, količina fibrinogena smanjena je za 35%, najvjerojatnije zbog promijenjene sekvestracije i razgradnje. Narušava se polimerizacija fibrina što slabi snagu ugruška. (15) Broj trombocita također se smanjuje do 50%. (11)

Pripravci crvenih krvnih stanica koji su u pohrani dulje od dva tjedna imaju pH <7 i svaka jedinica sa sobom nosi oko 6 mEq kiseline. Razlozi niskog pH u pripravcima eritrocita leže u nekoliko razloga: eritrocitni pripravci se proizvode uzimanjem venske krvi, čiji je pH već niži od onog u arterijske krvi, a tijekom pohrane pH pripravka pada i zbog metabolizma eritrocita, pri kojem nastaju laktati i piruvati. (9) Kao antikoagulansi u pripravcima eritrocita se koriste citrati koji smanjuju količinu ioniziranog kalcija i time dodatno narušavaju koagulacijske mehanizme. Slobodni ionizirani ioni kalcija su obrnuto proporcionalni pH krvi i neophodni u sastavljanju koagulacijske kaskade. Nadalje, ioni kalcija su potrebni ne samo za ispravnu polimerizaciju fibrina, već i za fibrinolizu i aktivaciju proteina C. (15)

## **2.4. Koagulopatija**

Budući da se mortalitet ozljeđenika s istim rezultatom na ljestvici procjene težine ozljeda udvostručuje u onih s prisutnom koagulopatijom, liječenje koagulopatije, zajedno s održavanjem adekvatne perfuzije, spada u najvažnije ciljeve kod zbrinjavanja hemoragičnog šoka. U prošlosti je koagulopatija u politraumatiziranih pacijenata većinom povezivana s razrjeđenjem faktora zgrušavanja u krvi uzrokovanim prekomjernim transfuzijama. Danas je poznata uloga traume u indukciji koagulopatije kao primaran faktor gubitka čimbenika zgrušavanja, napose trombocita i fibrinogena, prilikom krvarenja od ozljede. Preostali hemostatski potencijal dalje se narušava intravenskom nadoknadom tekućina. (12) Nekoliko faktora doprinosi poremećaju koagulacije izazvanog traumom. Više je studija pokazalo aktivaciju proteina C u pacijenata teško ozlijeđenih prilikom traume što pomaže antikoagulaciju. Aktivirani protein C proteolitički inaktivira faktore V i VIII. Nedostatak faktora ometa proizvodnju trombina i smanjuje količinu inhibitora plazmin aktivatora 1 (PAI-1). Smanjenje PAI-1 dovodi do povećane aktivnosti plazmina i pojačane fibrinolize. Uz navedeno, krvarenjem i preagresivnom nadoknadom volumena dolazi do gubitka i/ili razrjeđenja faktora koagulacije. Fibrinogen je prvi faktor čija vrijednost pada ispod kritične razine (<1,5 g/L), što se događa pri gubitku od više od jednog cirkulirajućeg volumena krvi. Smanjenju broja se najduže odupiru trombociti zbog njihovog otpuštanja iz slezene i koštane srži, te je za to potreban gubitak od dva cirkulirajuća volumena. (16)

### 3. Terapija masivnog krvarenja

Hipovolemija prouzročena masivnim krvarenjem smanjuje dopremu krvi u organe i tkiva, kao i funkcionalnu sposobnost prenošenja kisika zbog gubitka eritrocita. Ispravno zbrinjavanje krvarenja uključuje rano prepoznavanje izvora krvarenja iza kojeg slijede hitne mjere sprječavanja krvarenja, te ponovna uspostava perfuzije tkiva nadoknadom volumena. (17)

#### 3.1. Koloidi i kristaloidi

Zbog velikog kapaciteta hemoglobina u prenošenju kisika prioritet se isprva stavlja na nadoknadu volumena pripravcima koji ne sadrže crvene krvne stanice. Transfuzija eritrocita preporučuje se tek ispod vrijednosti hemoglobina dovoljnih za zadovoljavanje metaboličkih potreba tkiva kisikom. Oštećenje stanica prouzročeno hipovolemijom proporcionalno je trajanju i opsegu hipovolemije, stoga su kristaloidi i koloidi korišteni kako bi se održao adekvatan udarni volumen srca. Kristaloidne otopine poput NaCl-a i Ringerove otopine imaju nisku cijenu i ne stvaraju alergijske reakcije. Brzo se raspoređuju po međustaničnom prostoru čija je veličina 4 puta veća od intravaskularnog. Stoga primjena kristaloida zadovoljava samo  $\frac{1}{4}$  gubitka intravaskularnog volumena. (6) Prevelika količina kristaloida zajedno s upalnom reakcijom organizma može potaknuti stvaranje intersitijskog edema. Intersticijski edem produljuje difuzijski put kisika što dalje smanjuje, već ionako narušenu, oksigenaciju tkiva s negativnim učinkom na udarni volumen, plućnu funkciju i regulaciju vode i soli što povećava šansu za smrtni ishod.

Upotreba otopine glukoze ne preporučuje se u politraumatiziranih pacijenata zbog dodatnog produbljivanja acidoze anaerobnim metabolizmom u stanju posttraumatske hiperglikemije.

Hiperosmolarna otopina NaCl primjenjuje se u reanimaciji, većinom u prethospitalnim uvjetima. Primjena nije opravdana u politraumatiziranog bolesnika, osim u slučaju neurotraume gdje se pokazala učinkovitijom od upotrebe manitola. (6)

Koloidi, odnosno plazma ekspanderi, zbog višeg sadržaja visokomolekularnih tvari kao što su proteini ili polimeri glukoze, bolje povećavaju intravaskularni volumen od infuzije otopine kristaloida. (6) U zdravih pojedinaca stabilizacija udarnog volumena izotoničnim koloidima poput albumina ili hidroksietil škroba uzrokuje manje intersticijskih edema. Ipak, zbog zabilježenih alergijskih reakcija, primjena koloida nije bez rizika.

Uzevši navedeno u obzir, Europsko društvo anesteziologa preporučuje izbjegavanje hipovolemije nadoknadom volumena kristaloidima ili koloidima, ali samo do granice gdje pomažu udarnom volumenu bez stvaranja intersticijskog edema. Savjetuje se protiv korištenja centralnog venskog tlaka kao kliničkog markera volumnog statusa u nadoknadi tekućina, budući da su se varijacije udarnog volumena i pulsa pokazali boljim u predviđanju odgovora na nadoknadu volumena. Ako ga je moguće provesti, transezofagealni Doppler ultrazvuk pokazao se najpreciznijom metodom provjere srčanog odgovora na povećanje volumena. (8)

## **3.2. Nadoknada krvnih derivata**

### **3.2.1. Pripravci eritrocita**

Osim što su neophodni za dostavljanje kisika tkivima, eritrociti pomažu i uspostavi hemostaze modulacijom funkcije trombocita (ekspresija p-selektina na trombocitima je ovisna o hematokritu) i njihovom marginalizacijom uz žilu. (14) Transfuzija eritrocita potrebna je kod gubitka 30% cirkulirajućeg volumena krvi, dok se gubitak od 40% smatra životno ugrožavajućim. Mjerenje hemoglobina (Hb) ima nisku osjetljivost i specifičnost kad je riječ o previđanju opsega akutnog gubitka krvi. Ipak, uz serumske laktate i deficit baza predstavlja pokazatelje perfuzije i oksigenacije tkiva i treba se često nadzirati. (18) Smatra se da je pri vrijednosti Hb >100 g/L oksigenacija tkiva održana i transfuzija obično nije potrebna. Pri akutnoj anemiji s Hb <50 g/L u bolesnika je primjetljiv kompenzacijski odgovor na krvarenje (povećanje srčane akcije i udarnog volumena), a transfuzija je gotovo uvijek potrebna. (8)

Europsko društvo anesteziologa preporučuje vrijednosti hemoglobina držati između 70-80 g/L, budući da su se takve vrijednosti u pacijenata na jedinici intenzivne skrbi ili u onih koji idu na operaciju pokazale jednako sigurnima kao i 90-110 g/L. Takav pristup omogućava manje transfuzija alogene krvi što umanjuje trošak liječenja i istodobno se izbjegavaju potencijalni štetni učinci transfuzije alogene krvi poput infekcije, hemolitičke transfuzijske reakcije ili bolest presatka protiv primatelja. Još uvijek nije utvrđena točna vrijednost hemoglobina potrebna za transfuziju eritrocita u velikom akutnom krvarenju. Ne zna se ovisi li najniža podnošljiva koncentracija hemoglobina o volumnom statusu jer tijekom krvarenja kompenzatorni mehanizmi cirkulacijskog sustava mogu biti oštećeni pa pacijenti teže podnose akutno nastalu anemiju. (8)

Jedna doza eritrocitnog koncentrata (~250- 350 mL) u odraslog bolesnika koji ne krvari povećava hemoglobin za 10 g/L, odnosno hematokrit za 3%. Intenzitet primjene ovisi o kliničkom stanju bolesnika i ciljanoj vrijednosti hemoglobina. (6)

### 3.2.2. Svježe smrznuta plazma

Svježe smrznuta plazma (SSP) je plazma prikupljena iz pune krvi i smrznuta u roku od 24 sata od prikupljanja. Sadrži vodu i proteine plazme, među kojima 40-50 g/L albumina, zbog čega je inicijalno korištena za povećanje volumena. Glavna indikacija za upotrebu SSP je prevencija koagulopatije i nadoknada faktora zgrušavanja. SSP u sebi sadrži otprilike 70% fiziološke vrijednosti faktora zgrušavanja u krvi. Količina faktora zgrušavanja u SSP ovisi o inicijalnoj koncentraciji u donora, kao i o procesu obrade krvi, pošto se prilikom inaktivacije virusa u plazmi gube i faktori zgrušavanja. Primjena doze od 10 do 15 mL/kg SSP dovesti će do 10% porasta koagulacijskih faktora u krvi. Zbog posebnosti u pripremi (odmrzavanje plazme) i nedovoljne korekcije fibrinogena SSP često nije dovoljna za korekciju koagulopatije te se primjenjuje u kombinaciji s koncentratom fibrinogena ili krioprecipitatom.

S transfuzijom povezana akutna ozljeda pluća (TRALI) je potencijalno životno ugrožavajuće stanje do kojeg može doći unutar šest sati od transfuzije pripravaka koji sadrže plazmu. TRALI se u pacijenata prezentira vrućicom, drhtavicom, hipotenzijom, neproduktivnim kašljem i cijanozom. Pojava teške hipoksemije je uobičajena u TRALI-ju i pacijenti često trebaju mehaničku ventilaciju. TRALI je povezana s plazmom doniranom od žena koje su više puta rađale te se od isključenja multipara u doniranju plazme incidencija TRALI-ja znatno smanjila (~1:10 000). (14,18)

### 3.2.3. Pripravci trombocita

Smatra se kako vrijednost trombocita ne bi smjela pasti ispod  $50 \times 10^9/L$  zbog poremećaja hemostaze. Neke smjernice nadoknadu trombocita preporučuju pri vrijednostima nižim od  $75 \times 10^9/L$  kako bi osigurali da broj ne padne ispod kritične vrijednosti. Kod traumatske ozljede mozga trombocite je preporučljivo držati na vrijednostima iznad  $100 \times 10^9/L$ . (8)

Transfuzijom četiri doze trombocita od slučajno odabranih davatelja (*pool*) ili jednog pripravka trombocita od jednog davatelja dobivenog aferezom, u odraslog bolesnika koji ne krvari, broj trombocita povećava za  $20 \times 10^9/L$  do  $40 \times 10^9/L$ . Intenzitet transfuzija ovisi o kliničkom stanju pacijenta kao i o uspješnosti transfuzija trombocita. (6)

### 3.3 Masivna transfuzija

Masivna transfuzija definirana je kao zamjena cjelokupnog volumena krvi unutar 24 sata što odgovara količini od približno deset pripravaka eritrocita kod osobe teške 70 kilograma. Zbog potrebe za točnijom kliničkom definicijom, masivna transfuzija označena je i kao transfuzija minimalno četiri pripravka eritrocita unutar jednog sata ili zamjena 50% cirkulirajućeg volumena unutar tri sata. (15,19) Pacijenti koji su u potrebi za masivnom transfuzijom imaju visok postotak koagulopatije i visok mortalitet. Kako se odluka o upotrebi tako velike količine krvnih pripravaka za pacijenta pokazala najkorisnijom u što ranijoj primjeni, razvijeno je nekoliko sustava bodovanja s ciljem olakšavanja trijaže pacijenata u potrebi za masivnom transfuzijom. (20)

TASH ljestvica (engl. *Trauma Associated Severe Hemorrhage score*) koristi sedam nezavisnih varijabli: krvni tlak, spol, puls, hemoglobin, deficit baza, prisutnost slobodne tekućine u trbušnoj/prsnoj šupljini (FAST ultrazvuk) i prisutnost frakture pelvisa i /ili ekstremiteta. Iako dobro predviđa potrebu za masivnom transfuzijom, često je smatrana kompliciranom za upotrebu zbog velikog broja varijabli i kompleksnosti njihova zbrajanja. (20,21)

ABC ljestvica (engl. *The Assessment of Blood Consumption score*) razvijena je kako bi se pojednostavila odluka o masivnoj transfuziji pa su parametri klinički odredivi, tj. ne zahtijevaju čekanje laboratorijskih nalaza. Gleda se postojanje penetrantne traume, sistolički arterijski tlak ispod 90 mmHg, puls iznad 120 udaraca u minuti i pozitivan FAST nalaz. (21)

McLaughlin ljestvica također sadrži četiri kriterija: sistolički arterijski tlak ispod 110 mmHg, puls iznad 105 otkucaja u minuti, pH ispod 7.25 i hematokrit niži od 32%. (21)

Složenije ljestvice s više varijabli, poput TASH ljestvice, smatraju se pouzdanijima u predviđanju potrebe za masivnom transfuzijom od onih kraćih i jednostavnijih. Ipak, ne postoji dovoljno dokaza u korist samo jedne od ljestvica, te su daljnja istraživanja potrebna. Konačna odluka uvijek ostaje u rukama kliničara dok kriteriji za procjenu potrebe za masivnom transfuzijom predstavljaju korisno sredstvo za pomoć ali ne i konačan odgovor. (21,22)

Optimalan terapijski pristup pri masivnoj transfuziji treba biti temeljen na čestim kliničkim procjenama (pregled mukoznih sluznica i rana zbog sumnje na mikrovaskularno krvarenje) i laboratorijskom praćenju (KKS, fibrinogen i D-dimeri, serumski i ionizirani kalcij). Radi što bržeg i usklađenijeg zbrinjavanja preporučuje se izrada protokola za masivnu transfuziju. Primjena takvog protokola dovela je do smanjenja mortaliteta od masivnog krvarenja i obrnuto, odstupanje dovodi do porasta komplikacija u zbrinjavanju krvarenja i veće smrtnosti. Protokol za masivnu transfuziju obično aktivira vođa tima, najiskusniji liječnik, prema kliničkoj procjeni nekontroliranog krvarenja, šoka i hipoperfuzije u kombinaciji s lošim odgovorom na terapijske postupke i sistoličkim tlakom ispod 90 mmHg. (23)

U hitnim slučajevima kod kojih je transfuzija potrebna odmah, a krvna grupa pacijenta još nije poznata, primjenjuje se pripravak eritrocita krvne grupe 0. Prema studiji o primjeni protokola za masivnu transfuziju, svi veći europski centri predlažu inicijalnu primjenu četiri pripravka eritrocita krvne grupe 0 prije provedene ABO tipizacije, te prijelaz na podudarnu krvnu grupu što je prije moguće. (23) Kod žena u reproduktivnoj dobi pripravak moraju biti 0 Rh negativnih eritrociti, zbog mogućnosti imunizacije i hemolitičke reakcije u narednoj trudnoći. U muškaraca i starijih žena prihvatljivo je primijeniti i 0 Rh pozitivan pripravak eritrocita. (8)

Težina hemostatskih poremećaja tijekom masivne transfuzije više ovisi o osnovnoj ozljedi i prethodnom trajanju šoka nego o masivnoj transfuziji. Ipak, agresivna nadoknada eritrocita može dovesti do smanjenja broja koagulacijskih faktora i trombocita u krvi te tako dovesti do koagulopatije. Dilucija koagulacijskih faktora obično nije značajna dok se ne nadoknadi jedan cirkulirajući volumen krvi. Trombocitopenija ispod  $50 \times 10^9/L$  se javlja tek nakon nadoknade dva cirkulirajuća volumena krvi, a u slučaju diseminirane intravaskularne koagulacije i opsežnih kontuzija ili opekline i ranije. (6)

Prema konsenzusu donesenom na simpoziju Američkog društva za istraživanja u kirurgiji iz 2005. godine nadoknada eritrocita, plazme i trombocita u masivnoj transfuziji treba se vršiti u omjeru 1:1:1.(6)



Iako službeni dokazi o boljim ishodima liječenja kod inicijalne primjene veće količine SSP i dalje nedostaju, mišljenje je stručnjaka kako transfuzija SSP-a i eritrocita u omjeru 1:1 ima povoljan učinak na sprječavanje koagulopatije. Koncept je temeljen na izvještajima stručnjaka vojne medicine koji su primijetili bolje preživljenje kod primjene viših vrijednosti SSP-a pri masivnim transfuzijama u vojnika. (24) Međutim, navedeno istraživanje nije primjenjivo na civilnu populaciju budući da su ozljede vojnika specifične i razlikuju se od ozljeda civilne populacije. Nekoliko studija je u međuvremenu proučavalo ovo pitanje, međutim ni jedna nije uspjela dati odgovarajući odgovor. Nedostatak većine studija je u korištenju različitih vrijednosti za procjenu težine ozljeda što otežava usporedbu podataka. Također, većina studija je retrospektivna i time podložna odstupanju preživljenja (engl. *survival bias*). (17)

### **3.4 Farmakološki pripravci u terapiji masivnog krvarenja**

#### **3.4.1. Fibrinogen koncentrat**

Fibrinogen je cirkulirajući glikoprotein čija je funkcija prvenstveno zgrušavanje krvi stvaranjem fibrinskog ugruška. Prilikom ozljede parenhimnog tkiva i vaskularnog endotela fibrinogen se, uz enzimatsku pomoć trombina, pretvara u fibrin. Polimerizacijom fibrina nastaje fibrinski ugrušak koji okludira žilu i zaustavlja krvarenje. Prisutnost fibrina negativno djeluje na aktivnost trombina, što djeluje limitirajuće na process zgrušavanja. (25) Masivno krvarenje dovodi do dilucije i prekomjerne konzumacije koagulacijskih faktora. Nedostatak fibrinogena na testovima tromboelastografije i rotacijske tromboelastometrije vidi se kao smanjenje snage krvnog ugruška i produljeno vrijeme krvarenja. Smatra se kako nadoknada fibrinogena može povećati snagu ugruška, optimizirati koagulaciju i smanjiti gubitak krvi. Kod velikog gubitka faktora zgrušavanja SSP često nije dovoljna za ispravljanje koagulopatije. Zbog visoke učinkovitosti i niske infektivnosti koncentrat fibrinogena koristi se za inicijalno ispravljanje stečenih poremećaja koagulacije. U slučaju pada fibrinogena  $<1.5\text{--}2.0\text{ g/L}$  narušena je hemostatska aktivnost krvi te Europsko udruženje anesteziologa preporučuje nadoknadu koncentratom fibrinogena od 25-50 mg/kg. (18)

#### **3.4.2. Krioprecipitat**

Krioprecipitat je preparat bogat fibrinogenom i faktorima XIII, VIII i vWF. U Americi je korišten pri nedostatku fibrinogena ili faktora XIII, budući da SSP često ne može nadoknaditi gubitak fibrinogena. Doza od 15 mL/kg (1 jedinica/kg) povišuje plazmatski fibrinogen za 0.5 g/L ako nema daljnjeg gubitka ili dilucije. (14) U Europi se pak, u usporedbi s krioprecipitatom, češće koristi koncentrat fibrinogena zbog standardiziranog sadržaja fibrinogena, bolje efikasnosti i manjeg rizika za imunološki posredovane nuspojave. (18)

### **3.4.3. Faktor XIII**

Faktor XIII je glikoprotein koji sudjeluje u stvaranju križnih kovalentnih veza između molekula fibrina kojim se povećava čvrstoća ugruška. U slučaju prisutnog difuznog krvarenja i slabe čvrstoće ugruška usprkos adekvatnoj koncentraciji fibrinogena, vjerojatno je da se radi o nedostatku aktivnosti faktora XIII. U slučaju znatnijeg pada (<60%) povećava se sklonost krvarenju i preporučena je nadoknada koncentratom faktora XIII (30 IU/kg). (18)

### **3.4.4. Koncentrat protrombinskog kompleksa**

Koncentrat protrombinskog kompleksa sadrži faktore II, VII, IX, X i prirodne antikoagulanse proteine C i S. Navedeni su faktori ključni za nastanak trombina, a sinteza im je ovisna o vitaminu K. (14) Stoga se koncentrat protrombinskog kompleksa, zajedno s vitaminom K, često koristi u zbrinjavanju krvarenja pacijenata sa smanjenim vrijednostima navedenih faktora, kao što je slučaj kod antikoagulantne terapije, pothranjenosti ili teške bolesti jetre. U slučaju visokog rizika od krvarenja i produženog vremena grušanja krvi koncentrat protrombinskog kompleksa se može primijeniti i kod pacijenata bez antikoagulantne terapije (20 IU/kg). (18)

### **3.4.5 Rekombinantni aktivirani faktor VII**

Rekombinantni faktor VII (rFVII) inicijalno je osmišljen za pacijente s hemofilijom i urođenim nedostatkom faktora VII. Korištenje rFVIIa izvan navedenih indikacija predmet je mnogih debata. (14) Prema ESA smjernicama, Cochrane analiza pokazala je kako profilaktička upotreba rFVIIa smanjuje gubitak krvi i potrebe za transfuzijom, dok mortalitet ostaje isti. Uz navedeno, zabilježen je porast rizika od tromboembolijskih incidenata prilikom korištenja rFVIIa. Europske smjernice za zbrinjavanje krvarenja nakon traume preporučuju primjenu rFVII samo kod bolesnika kod kojih krvarenje nije moguće zaustaviti unatoč kirurškom zbrinjavanju i pravilnoj primjeni svih ostalih krvnih derivata. (23) Primjenjuje se u dozi od 90-120 µg/kg, po mogućnosti nakon korekcije acidoze, hipotermije, povećane fibrinolize ili nedostatka fibrinogena. (18)

### **3.4.6. Antifibrinolitici**

Fibrinoliza je prirodan proces tijela koji služi kao protuteža stvaranju ugrušaka i kao takav doprinosi u održavanju funkcionalnog integriteta cirkulacije. Ipak, prejak fibrinolitički odgovor potaknut traumom, znatno povisuje mortalitet politraumatiziranih bolesnika zbog prekomjernog krvarenja. (26) Lizinski analozi poput traneksamične (TXA) i  $\epsilon$ -aminokaproične kiseline vežu se na fibrinsko mjesto na receptorima plazmina, time ometaju vezanje samog fibrina, sprječavaju njegovu razgradnju i održavaju cjelovitost fibrinskog ugruška. (27) Cochrane analiza primjene TXA pokazuje 10% smanjen rizik od smrtnog ishoda i manje potrebe za transfuzijom bez ozbiljnijih nuspojava. (28) Navedeno može značajno utjecati na smanjenje troškova pri liječenju politraume. TXA do 25 mg/kg je preporučena što ranije nakon traume. (18) Podaci pokazuju kako je učinkovitost TXA najveća u prva tri sata, dok se kasnije smanjuje, a mogući su i štetni učinci. (28)

### **3.4.7. Dezmopresin**

Vezanjem na ekstrarenalne V2 receptore dezmopresin potiče endotelno otpuštanje vWF i faktora VIII. Uspješno je korišten za smanjenje krvarenja pacijenata s uremijom i jetrenom bolešću. Ipak, nema uvjerljivih dokaza da primjena dezmopresina smanjuje krvarenje ili transfuzijske potrebe, a zabilježene su nuspojave poput hipertenzije. (14,18) Stoga upotreba dezmopresina van specifičnih situacija, poput stečenog von Willebrandovog sindroma, nije preporučena. (18)

### **3.5. Perioperativni nadzor koagulacije**

U većini europskih centara procjena šoka i koagulopatije najčešće se vrši standardnim testovima koagulacije te provjerom acidobaznog statusa dobivenim iz uzoraka arterijske krvi. Prema online upitniku provedenom nad šest europskih centara manje od polovine koristi viskoelastične testove krvi u procjeni stanja koagulacijskog sustava. (23) U uvjetima kao što je krvarenje u politraumatiziranog bolesnika, ishod je često nepredvidiv i stanje pacijenta mijenja se brzo. Vrlo su važne stalne procjene koagulacijskog sustava unesrećenog koje moraju biti brze i odražavati funkcionalnu sposobnost koagulacije u stvarnom vremenu.

Standardni testovi koagulacije ne mogu se dobiti za manje od 30 minuta (često i mnogo dulje) zbog vremena potrebnog za pripremu i prijenos uzorka te centrifugu. Također, ne mogu otkriti poremećaj primarne koagulacije (poremećaj trombocita) ni hiperfibrinolizu. (14) To ih čini nepogodnim za provjeru stanja koagulacijskog sustava prilikom masivnog krvarenja gdje je vrijeme za odluku o izboru i količini transfuzijskih pripravaka često mnogo kraće. (18)

#### **3.5.1. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme i protrombinsko vrijeme**

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) mjeri integritet unutarnjeg i zajedničkog puta zgrušavanja. Na dobiveno vrijeme zgrušavanja utječu level fibrinogena i faktora II, V, VIII, IX, XI i XII. Bolji je indikator poremećaja zgrušavanja koji uključuju više faktora zgrušavanja. (18)

Protrombinsko vrijeme (PV) mjeri integritet vanjskog i zajedničkog puta zgrušavanja. Na dobivene rezultate utječe količina fibrinogena i faktora II, V, VII i X. Mjere PV-a mogu se izraziti kao INR (engl. *Internacional normalized ratio*) za praćenje antikoagulantne terapije. (18)

### **3.5.2. Koncentracija fibrinogena**

Prisutnost fibrinogena i njegova pretvorba u fibrin ključan je događaj u grušanju krvi. Tijekom masivnog krvarenja ili hemodilucije, fibrinogen je prvi faktor čije su vrijednosti smanjene. Koncentracija fibrinogena tradicionalno je određivana Claussovom metodom. Citrirani uzorak plazme pomiješan je s trombinom za aktivaciju i mjereno je vrijeme grušanja kao i kod APTV i PV testiranja. Koncentracija fibrinogena je obrnuto proporcionalna vremenu grušanja krvi. (18)

### **3.5.3. Tromboelastografija i rotacijska tromboelastometrija**

Tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) mjere promjenu viskoelastičnosti krvi prilikom zgrušavanja. Provode se uz samog pacijenta, koriste cijelu krv i imaju kraće vrijeme dobivanja rezultata od standardnih laboratorijskih testova koagulacije. Europske smjernice za zbrinjavanje perioperativnog krvarenja preporučuju intraoperativnu upotrebu viskoelastičnih testova koagulacije za brzu procjenu zgrušavanja krvi i potrebe za transfuzijom.

Nekoliko je prednosti TEG/ROTEM nad tradicionalnim testovima koagulacije.

Moguće je uočiti promjene u koagulaciji izazvane acidozom ili hipotermijom (moguće ih je izvoditi 22-42°C). Sposobni su uočiti i kvantificirati razlog koagulopatije poput trombocitopenije, nedostatka faktora zgrušavanja, efekata heparina, hipofibrinogemije ili hiperfibrinolize. Pružaju evaluaciju kinetike inicijacije, formacije, stabilnosti, čvrstoće i fibrinolize ugruška izraženu grafičkim i numeričkim vrijednostima. (29) Posljednja Cochrane analiza nije pokazala bolje preživljenje pri korištenju TEG/ROTEG za monitoring hemostaze. Ipak, nisu zabilježene štetne posljedice, a primijećen je manji broj pacijenata u potrebi za transfuzijom što može povoljno utjecati na ishod liječenja kao i na troškove. (29)

## 4. Prikaz slučaja

Šezdesetogodišnji muškarac zaprimljen je na hitan prijem KBC-a Zagreb nešto poslije devet sati navečer, nakon što je prilikom pada s ljestvi u alkoholiziranom stanju zadobio višestruke ozljede. Pacijent je prilikom prijema bez svijesti, GCS 3, proširenih, nereaktivnih zjenica. Diše samostalno, 10 udaha u minuti. Tlak se mjeri u iznosu od 90/60 mm Hg, s pulsom od 90 otkucaja u minuti.

Anamnestički podatci navode kolecistektomiju prije 22 godine te operaciju pseudociste pankreasa godinu dana kasnije. Nakon operacije razvija stenozu bulbusa duodenuma. Diabetes mellitus dijagnosticiran je 2008. godine, a od prošle godine prima inzulinsku terapiju. Krajem prošle godine bolesnik je hospitaliziran putem hitne službe zbog akutnog NSTEMI (engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*). U istom mjesecu razvija bubrežnu insuficijenciju precipitiranu kontrastom. Nakon dvije dijalize dolazi do spontanog oporavka bubrežne funkcije. Ove godine ponovna intervencija zbog NSTEMI. Prima antikoagulantnu terapiju do isteka godine dana od intervencije.

Nakon reanimacije u pratnji anesteziologa i neurokirurga, pri pregledu se ustanovljuje uredan šum disanja prije i poslije intubacije, mekan abdomen te nestabilna zdjelica i krepitacije desnog gležnja. Obavljeni su laboratorijski nalazi koji uključuju kompletnu krvnu sliku i koagulacijske parametre (PV 0.95, PV-INR 1.03). U nalazima je prisutna hiperglikemija (23.4 mmol/L) blago smanjenje eritrocita (eritrociti  $3.85 \times 10^9/L$ , Hb 124 g/L, hematokrit 0.37), blaga leukocitoza ( $11.1 \times 10^9/L$ ), povišeni laktati (6.6 mmol/L). Diureza je održana uz vrijednosti kreatinina (158  $\mu\text{mol/L}$ ). Izmjeren je etanol u krvi u vrijednosti 3.1 promila.

Po primitku u jedinicu intenzivnog liječenja sat vremena kasnije, kompletna krvna slika i plinska analiza arterijske krvi pokazuju pogoršanje anemije (eritrociti  $2.27 \times 10^9/L$ , Hb 73 g/L, hematokrit 0.27), leukocitozu ( $14.2 \times 10^9/L$ ), acidozu (pH 7.19, laktati 6.6 mmol/L,  $p\text{CO}_2$  6.0 kPa,  $p\text{O}_2$  14.2 kPa, BE -21.6 mmol/L). Pacijent je analgosediran i intubiran na strojnoj ventilaciji s kontroliranim modom ventilacije. Primio je 250 mg TXA u 100 ml 0.9% NaCl otopine, 10 mg efedrina, 1 mg/h noradrenalina te 100 ml Na  $\text{HCO}_3$  za korekciju acidoze. Započeta je volumna nadoknada prilikom koje je kroz dva sata pacijent primio 2.5 L 0.9% NaCl-a, 500 ml 4% HES. Usprkos svim poduzetim mjerama pacijent ostaje hipotenzivan (90/40 mmHg).

Ozljeđenik je upućen na hitnu radiološku obradu po višeslojno kompjuteriziranom tomografijskom (engl. *multislice computed tomography*) protokolu za politraumu koji obuhvaća MSCT glave, vrata, toraksa, abdomena i zdjelice. Po pregledu su ustanovljeni višestruki prijelomi lubanje i kostiju lica uz subarahnoidalno krvarenje, prijelom lijeve klavikule i anteriornog dijela skapule, serijska fraktura I.-X. rebra lijeve strane, fraktura zdjelice kosti u razini sakroilijačnog zgloba lijeve strane, te trimaleolarna fraktura desnog gležnja. Lijevo se u plućima nalaze višestruka kontuzijska žarišta uz maleni hematoraks, te pneumotoraks promjera do 0,5 cm. Uz jetru je vidljiv nejasno odvojiv hipovaskularni infiltrat promjera 3,5 cm. Od silaznog kolona prema zdjelici vidljiv je hematoma nepravilnog oblika, koji u zdjelici doseže do 7,5 cm promjera. Kontrastna krv se prati uz vijuge crijeva i hematoma u zdjelici u zdjelici, a najveća količina nađena je u desno iznad ingvinuma.

Pristupa se hitnom operativnom zahvatu eksplorativne laparotomije. Nakon pristupa abdomenu kroz gornju medijanu laparotomiju nalazi se svježa krv te se inicijalno evakuiira oko 800 mL krvi. Nakon razdiobe abdominalnih priraslica i djelomičnog odstranjenja omentuma ustanovljena je velika razderotina jetre, ruptura slezene i deserozacija kolona na više mjesta uz lijenalnu fleksuru. Deserozacije crijeva zbrinute su pojedinačnim šavovima potom je izvršena splenektomija te hemostaza na ošitu u razini prijelaza na trbušnu stijenku s lijeve strane. Krvarenje iz lijevog jetrenog režnja zbrinuto je s tamponadom, postavljena su dva drena, a trbušna stijenka privremeno je zatvorena u jednom sloju. Koža je ostavljena nezašivena.

Za vrijeme operacije pacijent je hipotenzivan (100/30 mmHg) i tahikardan do 115 otkucaja. Laboratorijski nalazi arterijske krvi pokazuju acidozu (pH 7.17, laktati 8.1 mmol/L,  $\text{HCO}_3^-$  16.4 mmol/L, BE -12.1 mmol/L), hipokalcemiju (0.83 mmol/L) i hiperkalijemiju (6.0 mmol/L). Hemoglobin izmjeren u sali je iznosio 89 g/L, a hematokrit 0.27. Za korekciju hipokalcemije i acidoze primijenjeni su 15 mL 10%  $\text{CaCl}_2$ , 8.4 mL  $\text{NaHCO}_3$ . Tijekom operacije pacijent je izgubio još približno 1000 mL krvi. Za nadoknadu volumena je primio 1500 mL 0.9 % NaCl-a, 1000 mL 6% otopine HES-a, 1500 mL koncentrata A+ eritrocita (6 pripravaka), te 4 g fibrinogena kako bi se izbjegla hemodilucija.



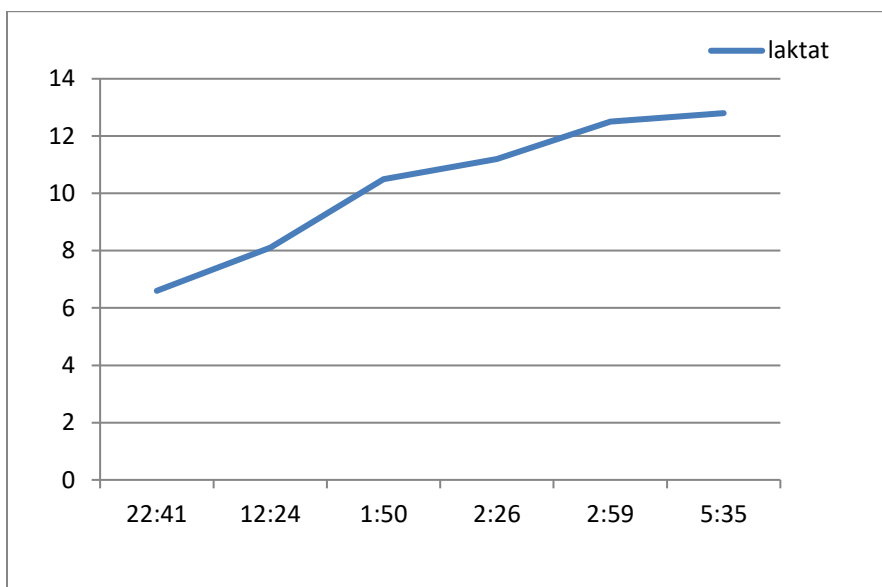
Po nastavku liječenja u intenzivnoj jedinici pacijent je i dalje u acidozi (pH 6.92, laktati 11.2 mmol/L pCO<sub>2</sub> 6.0 kPa, pO<sub>2</sub> 14.5 kPa, BE -21.6 mmol/L) i teškoj anemiji (hematokrit 19.0, eritrociti 2.27 x10<sup>9</sup>/L). Ponovno se radi korekcija elektrolita, hiperglikemije (vrijednosti glukoze u krvi do 23,8 mmol/L) i acidobaznog statusa.

Nakon primjene 1g TXA ponovno se pristupa transfuziji. Transfundirano je 1880 mL koncentrata A+ eritrocita (7 pripravaka), te 1060 mL svježe smrznute plazme (4 pripravka). Sve tekućine primijenjene intravenozno su zagrijane kako bi se održala normotermija ozlijeđenog. Usprkos obilnoj volumnoj nadoknadi, te nadoknadi koagulacijskih faktora i dalje je prisutno krvarenje, te je abdominalnim drenom evakuirano oko 1200 mL krvi. Diureza se (uz primjenu 40 mg furosemida) i dalje smanjuje te od operacije iznosi 110 mL. Ostatak nalaza pri posljednjem mjerenju u 6 sati pokazuje acidozu (pH 7.0, pCO<sub>2</sub> 7.1 kPa, pO<sub>2</sub> 11.2 kPa, BE -17.5 mmol/L) i anemiju (hematokrit 0.27, Hb 92 g/L). Unatoč provedenim mjerama intenzivnog liječenja, zbog prirode ozljeda pacijent je preminuo u 07:20 sati.

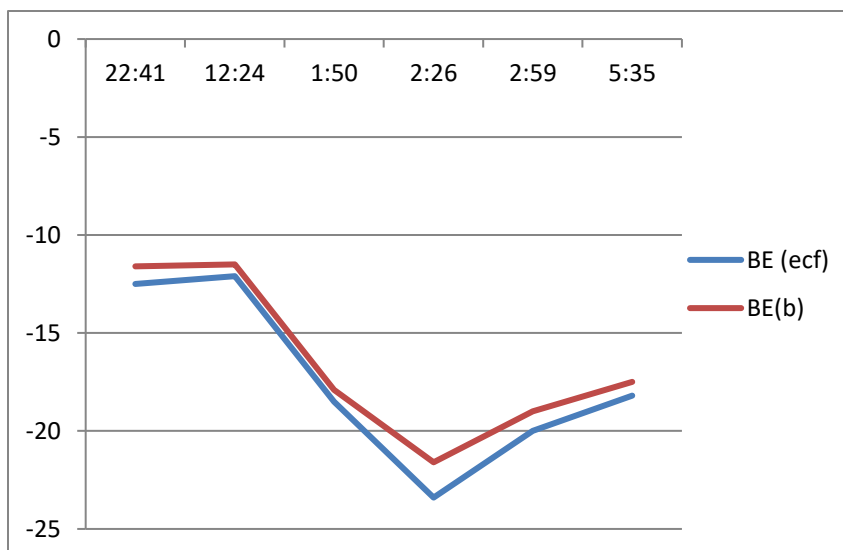
## Rasprava prikaza slučaja

Pacijent je zbrinut sukladno protokolu etapnog liječenja politraume. Primarno su operativno zbrinute samo životno ugrožavajuće ozljede. U toku liječenja pacijent je primio ukupno 2380 mL koncentrata A+ eritrocita u kombinaciji s 4 g koncentrata fibrinogena i 1060 mL SSP. Budući da za vrijeme liječenja nije došlo do trombocitopenije, koncentrat trombocita nije primjenjivan. Zbog hemodinamske nestabilnosti uz volumnu nadoknadu uvedena je vazoaktivna potpora kontinuiranom perfuzijskom terapijom noradrenalinom. Sukladno preporukama, unutar tri sata od prijema, te prije masivne transfuzije primijenjena je TXA. Iako su primijenjene velike količine transfuzijskih pripravaka pacijent tijekom cijelog liječenja ostaje anemičan i u acidozi, unatoč višestrukim korekcijama acidobaznog statusa i elektrolita. Tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja koncentracija laktata i deficit baza su u porastu što je prikazano na Grafikonima 1 i 2. Vrijednost serumskih laktata je dijagnostički parametar i pokazatelj prognoze hipovolemijskog šoka. Količina laktata nastala anaerobnim metabolizmom je indirektan pokazatelj hipoperfuzije tkiva, duga kisika i težine hipovolemije. Više studija pokazalo je smanjenu smrtnost politraumatiziranih pacijenata koji unutar 24 sata uspiju postići normalnu koncentraciju laktata u krvi ( $<2$  mmol/L). (30) Međutim, koncentracija laktata nije jednako pouzdan previđajući čimbenik u slučaju konzumacije alkohola budući da alkohol sam po sebi povišuje koncentraciju laktata u krvi. U ovom slučaju deficit baza dobiven iz arterijske krvi može se koristiti kao pokazatelj težine hipovolemijskog šoka i vjerojatnosti smrtnog ishoda. Deficit baza ispod  $-10$  mmol/L, kakav je vidljiv u prikazanog bolesnika, smatra se teškim poremećajem i predviđajući je čimbenik za povećane potrebe za transfuzijom i razvoj posttraumatskog zatajenja organa i smrt. (17)

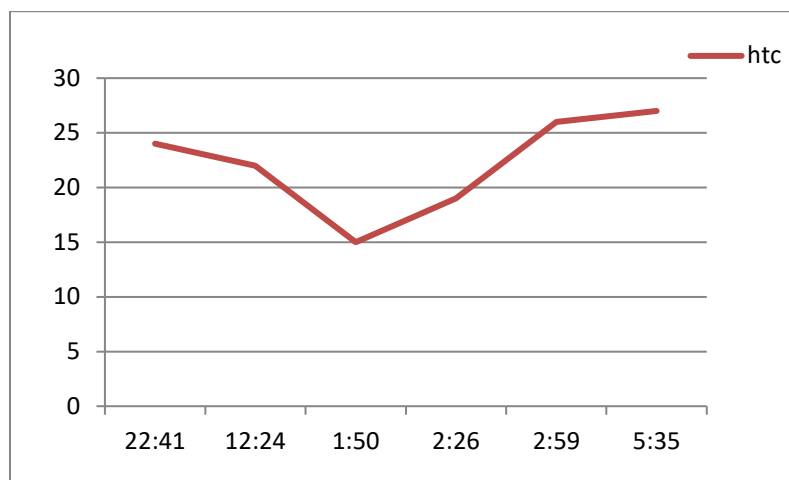
**Grafikon 1. Prikaz koncentracije (mmol/L) laktata u krvi ozlijeđenog**



**Grafikon 2. Prikaz porasta deficita baza (mmol/L) u krvi ozlijeđenog**



**Grafikon 3. Prikaz postotka hematokrita u ozlijeđenog**



Zaključno, politrauma i masivno krvarenje predstavljaju velik stres za organizam s aktivacijom složenih patofizioloških i imunoloških poremećaja koji dovode do razvoja koagulopatije i acidoze. Zbog navedenog je zbrinjavanje takvih bolesnika često otežano i praćeno visokim mortalitetom. Smanjene fiziološke rezerve bolesnika, starija dob i prisutnost komorbiditeta kao što su dijabetes i koronarna bolest, te opsežna konzumacija alkohola u prikazanog bolesnika smanjuje uspješnost liječenja masivnog krvarenja u politraumi i povećavaju šanse za smrtni ishod.

## 5. Zaključak

Učinkovito zbrinjavanje masivnog krvarenja podrazumijeva pronalazak i zaustavljanje izvora krvarenja te nadoknadu izgubljenog cirkulacijskog volumena. Izbor pripravaka za nadoknadu volumena uključuje kristaloide i koloide te transfuzijske pripravke eritrocita, trombocita, svježe smrznute plazme i faktora koagulacije. (6) U slučaju prijema unutar tri sata od politraume preporučeno je odmah primijeniti traneksamičnu kiselinu kako bi se inhibirala fibrinoliza i smanjio opseg krvarenja. (31) Odluka o transfuziji eritrocita ovisi o pokazateljima ishemije, trenutnom krvarenju, statusu cirkulacijskog sustava i kardiorespiratornoj rezervi bolesnika. Vrijednosti hemoglobina pri akutnom krvarenju trebaju biti  $>80$  g/L za dostatnu izmjenu kisika i hranjivih tvari u tkivu. (31) Pri primjeni transfuzijskih pripravaka preporučen je omjer eritrocita i svježe smrznute plazme od 1:1, a u slučaju primjene i trombocita 1:1:1. Trombocitopenija se u masovnom krvarenju pojavljuje kasno, pri gubitku krvi većem od dva cirkulacijska volumena. Koncentrati trombocita primjenjuju se u slučaju broja trombocita  $<50 \times 10^9$ /L. Kod akutno krvarećeg pacijenta s nepoznatom krvnom grupom, do dolaska nalaza tipizacije krvne grupe moguće je primijeniti pripravak eritrocita krvne grupe 0. Koagulopatije su česta komplikacija masivnog krvarenja u politraumi koja se dodatno pogoršava velikom volumnom nadoknadom bez faktora koagulacije. (32) Kako bi se izbjegli poremećaji koagulacijskog sustava potreban je redovit nadzor nad vremenom zgrušavanja i koncentracijama koagulacijskih faktora standardnim testovima koagulacije ili viskoelastičnim testovima krvi. Prema dobivenim vrijednostima određuje se potrebna količina svježe smrznute plazme za transfuziju. U slučaju pada količine fibrinogena  $<1,5$  g/L ili nedostupnosti svježe smrznute plazme moguća je primjena koncentrata fibrinogena ili krioprecipitata. (31) Acidoza nastala nakupljanjem produkata anaerobnog metabolizma smanjuje aktivnost koagulacijskih faktora i ometa normalno funkcioniranje trombocita čime dodatno ugrožava funkcionalnost koagulacijskog sustava. Redovitim praćenjem plinova u arterijskoj krvi i korekcijom acidobaznog statusa i poremećaja elektrolita izbjegava se dodatan rizik kojim acidoza doprinosi poremećajima koagulacije. Kako bi se izbjegla hipotermija preporučljivo je zagrijavanje svih intravenskih pripravaka, prostorija u kojoj pacijent boravi, kao i samog pacijenta. (6)

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Mladenu Periću na pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem obitelji na neprekidnoj i apsolutnoj podršci prilikom studija. Prijateljima i kolegama upućujem zahvale za podršku, društvo i savjete.

## 7. Popis literature

1. Trentz O. Polytrauma: Patophysiology, Priorities and Management. In: Oestern HJ., Trentz O., Uranues S. (eds) General Trauma Care and Related Aspects. European Manual of Medicine. Springer, Berlin, Heidelberg :337–46.
2. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005.;36(6):691–709.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ozljede u Republici Hrvatskoj 2014. Brkić Miloš I. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014 [pristupljeno na 14. 05.2018.] Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Ozljede-u-RH.pdf>
4. Morgan G, Mikhail M, Murray M. Clinical Anesthesiology, 4th Edition. 2005.;1108.
5. Pfeifer R, Tarkin IS, Rocos B, Pape HC. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients-Has anything changed? *Injury*. 2009.;40(9):907–11.
6. Jukić Marko, Husedžinović Ino, Kvolik Slavica, Majerić Kogler Višnja, Perić Mladen ŽJ. Klinička anesteziologija. II. Medicinska Naklada; 2013. 530-41; 955-71 str.
7. Stahel PF, Flierl MA, Moore EE. “ Metabolic staging ” after major trauma – a guide for clinical decision making ? *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med*. 2010.;18(34):18–20.
8. Stainsby, D. , MacLennan, S. , Thomas, D. , Isaac, J. and Hamilton, . P. (2006), Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology*, 135: 634-641.
9. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev*. 2003.;17(3):223–31.
10. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. U: Boranić M, Čulo F, Hadžić N, urednici. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. str. 605–19.
11. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: A review. the influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2008.;65(4):951–60.
12. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009.;22(2):267–74.

13. Thomas D, Wee M, Clyburn P, Walker I, Brohi K, Collins P, i ostali. Blood transfusion and the anaesthetist: Management of massive haemorrhage. *Anaesthesia*. 2010.;65(11):1153–61.
14. Meißner A, Schlenke P. Massive bleeding and massive transfusion. *Transfus Med Hemotherapy*. 2012.;39(2):73–84.
15. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol*. 2007.;73(7–8):401–15.
16. Callum JL, Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012.;2012:522–8.
17. Daniela Filipescu, Hunt BJ. Critical Care Management of bleeding and coagulopathy following major trauma : an updated Critical Care. 2013.;
18. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, i ostali. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2013.;30(6):270–382.
19. Samama CM. Massive transfusion and coagulopathy: pathophys- iology and implications for clinical management. *Pathophysiology*. 2006.;40–58.
20. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, i ostali. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2006.;60(6):1228–36.
21. Nunez TC, Voskresensky I V., Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: Simple as ABC (Assessment of Blood Consumption)? *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009.;66(2):346–52.
22. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Bouillon B, Lefering R, Maegele M. Scoring systems and algorithms to predict ongoing hemorrhage and transfusion requirement after trauma: A validation of six on the trauma register dgua. *Shock*. 2013.;40(Cmmc):43.



23. Schäfer N, Driessen A, Fröhlich M, Stürmer EK, Maegele M, Johansson PI, i ostali. Diversity in clinical management and protocols for the treatment of major bleeding trauma patients across European level I Trauma Centres. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015.;23(1):1–11.
24. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, i ostali. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2007.;63(4):805–13.
25. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005.;3(8):1894–904.
26. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, i ostali. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014.;77(6):811–7.
27. Ghazi S, Pierson R, Torlinski T. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation Study. *Media, War Confl*. 2013.;14(1):86–8.
28. Ker K, Roberts I, Shakur H, Tj C. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2015.;(5).
29. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Am M, Wetterslev J, Afshari A, i ostali. TEG or ROTEM to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion (review). *Cochrane database Syst Rev*. 2013.;(3):3–5.
30. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent J-L. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med*. 1995.;13(6):619–22.
31. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, i ostali. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Sv. 34, *European Journal of Anaesthesiology*. 2017. 332-395

str.

32. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2002.;28(0):s241–7.

## 8. Životopis

Osobni podaci: Helena Goršić

rođena 06.11.1992. u Zagrebu

email: [helena.gorsic@gmail.com](mailto:helena.gorsic@gmail.com)

Obrazovanje: Demonstrator na katedri „Temelji liječničkog umijeća“ u akademskoj godini

2017./2018.

Upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2011./2012.

Maturirala u VII. Gimnaziji u Zagrebu 2011.

Strani jezici: Aktivno služenje njemačkim i engleskim jezikom

Ostalo: Aktivni član Udruge narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ od 2015. godine